

Slabo diferencirani in nediferencirani raki ščitnice ter obeti novih možnosti sistemskega zdravljenja

F. Pompe, B. Zakotnik in C. Grašič - Kuhar

Povzetek

V članku je opisana zgodovina klasifikacije vmesne skupine ščitničnih rakov, ki so uvrščeni med zrele oblike ščitničnega raka (WDTC) in nezrele oblike (ATC). Ta vmesna skupina se imenuje slabo diferencirani rak ščitnice (PDTC).

Tumorji iz te skupine povzročajo slab potek bolezni z lokalno ponovitvijo bolezni ali oddaljenimi zasevki ali z obojim, medtem ko je pri največji skupini dobro diferenciranih rakov ščitnice, ki predstavljajo veliko večino rakov ščitnice, napoved poteka bolezni večinoma veliko ugodnejša.

Po poteku so slabo diferencirani raki ščitnice podobni nezreli obliki ščitničnega raka, vendar pa je ob izbranem zdravljenju pričakovati znatno boljše preživetje kot pri anaplastičnem raku. Opisane so nekatere patološke značilnosti slabo diferenciranih rakov in osnovna klinična slika. Prikazani so tudi 3 primeri bolnikov, od tega 2 bolnic z izjemnim potekom in 1 bolnika s pričakovanim potekom bolezni. Nakazane so tudi nove možnosti sistemskega zdravljenja raka ščitnice.

Uvod

V ščitnični patologiji je nekaj podtipov raka ščitnice, ki so po svojih lastnostih manj znana oblika bolezni s slabšim izidom in predstavljajo skupino, ki je po svojem kliničnem poteku in nastanku vmesna skupina med zrelim rakom ščitnice, ki je po številu najboljše skupina (več kot 90 %), in nezrelim rakom ščitnice, pri katerem je glavni predstavnik anaplastični rak.

Znani patolog s področja endokrinih žlez je dobro opisal dileme številnih patologov pred njim in tudi znanega avtorja knjige o človeških tumorjih, ko je izjavil, da nobena razvrstitev tumorjev ni težja od ščitničnega raka (1). Težave, ki so jih imeli patologi in kliniki, je povzročala velika pestrost oblik in kliničnih potekov ščitničnih rakov. Med razvojem ščitnične anatomije, patologije in klinike so se pokazali izjemni primeri z nenavadnim potekom in burno klinično sliko.

Laghans je leta 1907 opisal klinično sliko raka ščitnice kot »Wuchernde Struma«. Leta 1983 je A. Sakamoto opisal podobno klinično sliko in patologijo in je spremembo označil kot slabo diferenciran rak ščitnice (PDTC), ki je bil opredeljen kot entiteta med dobro diferenciranimi (WDTC) in anaplastičnimi raki (ATC) (2). V skupino tumorjev, ki so bili uvrščeni med PDTC, je Sakamoto prišteval tudi tumorje folikularnega in papilarnega tipa s solidno, trabekularno in skirozno rastjo.

Patomorfološka slika

V skupini dobro diferenciranih rakov ščitnice so pomembni tumorji, katerih klinični potek je lahko slab, vendar pa v

primeru začetne rasti in ob zgodnji diagnozi ter optimalnem zdravljenju ne predstavljajo klinično večje težave pri zdravljenju. Taki tumorji so:

- rak visokih celic (tall cell),
- trabekularni tip papilarnega raka,
- solidni papilarni rak ščitnice,
- sklerozantana različica papilarnega raka ščitnice,
- rak Hürthleovih celic,
- rak kolumnarnih celic,
- rak kribiformno morularnega tipa,
- rak Warthinovemu tumorju podobne oblike,
- oblika raka fascitisa podobne strome.

Ti tumorji ne spadajo v skupino slabo diferenciranih rakov ščitnice.

Natančneje je skupino definirala M. L. Carcangui leto pozneje, ko je tudi opisala skupino bolnikov s pretežno obliko slabo diferenciranega raka ščitnice – inzularno sliko ali inzularnim rakom ščitnice (ITC) ali tudi rakom primordialnih celic (3).

Tumor inzularnega tipa raka ščitnice je sestavljen iz drobnih celic skoraj enakih velikosti, ki so posamične ali nakopičene v foliklom podobne strukture, majhna »gnezda« lahko vsebujejo tudi koloid. Tumor drobnih okroglih ali ovalnih celic prepredajo razpoke in nekroze, ki so včasih v obliki peritelio-mov, tj. tumorskih celic, razporejenih okoli žil s koncentrično centripetalno razporejeno nekrozo (4, 5). Mikroskopska slika solidnih tumorskih »gnezd«, ki so pregrajena s tkivnimi prekinitevami, spominja na karcinoid ali pankreasni endokrini tumor (5).

Aspiracijska tankoigelnja biopsija navadno pokaže veliko celularnost vzorca, atipije, trabekule, tudi mikrofolikle, nekroze, ozadje je nekrotično, seveda pa je heterogenost tako v citološkem vzorcu kot v histološkem vzorcu zelo velika. Citoplazmatske vakuole lahko vsebujejo tireoglobulin. Vidne so nuklearne inkluzije. Mitotska aktivnost je povečana, običajno so več kot 3 mitoze na 10 polj velike povečave. Pojavljata se kapsularna in vaskularna invazija.

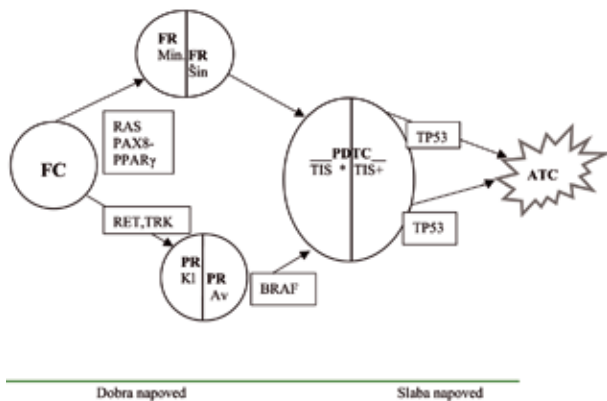
PDTC vsebuje elemente folikularnega karcinoma. V histološki sliki najdemo majhne ostanke folikularnih struktur in tiroglobulina, izgubijo pa se značilne spremembe za papilarni tumor ali folikularni rak ščitnice (5, 19).

Pri imunohistokemiji pride do pozitivne reakcije na tireoglobulin in na TTF-1 (thyroid transcription factor 1). Včasih je ta reakcija na tireoglobulin jasna, včasih pa komaj vidna (ATC-negativna reakcija na tireoglobulin). Reakcija HER 2 se pojavi na dobro diferencirani komponenti tumorja, pri anaplastičnem raku pa ni izražena. Reakcije CEA, kalcitonin in kromogranin so navadno negativne (5, 6, 13).

Makroskopsko patološko je tkivo solidno in sivo belkasto, s številnimi področji nekroz. Tumor je navadno večji od 4 cm (5).

V patogenezi opisujejo genske spremembe: mutacije p53 se pojavljajo pri PDTC v 38 %, pri anaplastičnem raku v več kot 70 %, mutacija BRAF pri PDTC do 15 %, RAS 35 %, RET/PTC 10 %. Beta katenin se pojavi pri anaplastičnem raku (ATC) (7, 8, 9, 10).

Mutacije BRAF so značilne za papilarni rak ščitnice in so eden od bistvenih dejavnikov, ki pomagajo pri dediferenciaciji teh tumorjev v smeri proti PDTC in anaplastičnemu raku ščitnice. Prehod iz zrele v nezrelo obliko ščitničnega raka je postopen, zato so tudi tumorji PDTC lahko podobnejši zreli obliki raka ali pa so že na prehodu v nezrelo obliko, torej vsebujejo že nekaj elementov ATC (7) (shema 1).



Shema 1: Grob prikaz patogeneze ščitničnega raka in shematska umestitev slabo diferenciranega raka med zrelo obliko in nezrelo obliko raka.

FC-folikularna celica ščitnice; RAS, PAX8-PPAR γ , RET, TRK, BRAF, TP53 mutacije; FR-folikularni rak ščitnice; Min-minimalno invaziven; Šin-široko invaziven; PR-papilarni rak ščitnice; KI-klasična oblika; Av-agresivne variante PDTC-slabo diferenciran rak ščitnice; TIS + trabekularno-inzularno-solidna komponenta (+ nakazuje prisotnost nekroz, mitoze več kot 3, starost več kot 45 let; *nakazuje odsotnost ali malo nekroz, mitoze-manj kot 3, starost manj kot 45 let); ATC anaplastični rak ščitnice

Pri velikocelični obliki slabo diferenciranega raka ščitnice (PDTC) vidimo ravno tako veliko mitotsko aktivnost, nekrozo, invazijo v žile in ovojnico ter pozitivno reakcijo na tireoglobulin. Tumor je podoben inzularnemu raku ščitnice. Celice so večje, imunohistokemično ustrezajo ITC.

Definirana je bila tudi patološka značilnost:

- soliden tumor, trabekularne spremembe,
- inzularne spremembe,
- nekroze,
- povečano število mitoz,
- invazija v žile in ovojnico,
- pogosta zunajščitnična rast.

Trabekularno-inzularno-solidna (TIS) rast ščitničnega raka je statistično značilno povezana s slabo prognozo, kadar so pri-

sotni še drugi dejavniki: starost bolnikov nad 45 let, nekroza v tumorju, povečano število mitoz (več kot 3 mitoze na 10 polj velike povečave) (11, 12). Pri solidni varianti papilarnega raka ščitnice je sicer nekoliko slabša napoved poteka bolezni kot pri drugih različicah WDTC, vendar je ta varianta izvzeta iz skupine PDTC (14, 16).

Glede na več nejasnosti, kako natančno opredeliti PDTC, je bilo veliko razprav. Celo kongres patologov za endokrine tumorje leta 2004 je bil posvečen slabo diferenciranemu raku ščitnice. Zaradi različnih mnenj je bil leta 2006 še koordinacijski sestanek v Torinu, ki naj bi bolj poenotil stališča patologov in klinikov (15, 16).

Inzularni vzorec se lahko pojavlja tudi v preparatu dobro diferenciranega papilarnega ali folikularnega raka, vendar pa postane slabo diferenciran rak ščitnice šele na podlagi drugih meril in dejavnikov tveganja, ki pokažejo, ali so prisotni še drugi elementi dediferenciacije tumorja (16, 18).

Klinična slika

Tumor je navadno uninodozen, ni pa izključen tumor z več gomolji v ščitnici. Pogosta je dolgotrajna golša ali celo dobro diferenciran rak. Rast se navadno hitro pospeši in bolniku povzroča znake pritiska na okolna tkiva, infiltracije in motenega govora, požiranja in/ali dihanja ter bolečine. Tumorja je izrazito biološko agresiven.

Ponekod je tumor pogostejši, zlasti v alpskem delu severne Italije, kjer je takih do 15 % vseh ščitničnih tumorjev. V ZDA je pogostost PDTC do 4-odstotna. V Sloveniji je po oceni manjše serije bolnikov teh tumorjev okoli 2 % od vseh ščitničnih rakov. Razmerje med moškimi in ženskami je približno 1 : 2. Pogosteje zbolijo starejši bolniki, starostna meja je 21 let, tumor pa se pojavlja do visoke starosti. Najmlajša opisana bolnica je bila stara 10 let. Razporeditev po starosti je znatno drugačna kot pri ATC, kjer se tumor te vrste pojavi skoraj izključno po 50. letu.

Preraščanje tumorja prek ščitnične ovojnice in velika mitotska aktivnost sta slaba napovedna dejavnika.

Zdravljenje

Osnovno je kirurško zdravljenje – totalna tiroidektomija. V 50 % so zajete tudi bližnje bezgavke, zato je v tem primeru potrebna centralna disekcija vratnih bezgavk in/ali modifikirana disekcija vratnih bezgavk (RND) ali resekcija sosednjih struktur.

Zdravljenje z radiojodom je potrebno, če tumor kopiči radiojod. Glede na prognostične dejavnike je potrebno lokalno perkutano obsevanje pri tumorjih PDTC klasifikacije T3 in T4 in/ali kemoterapija (kemoterapija za nediferenciran rak ščitnice) v primeru napovedno slabih dejavnikov bolezni (16, 17, 20).

V preglednem članku o pooperativnem zdravljenju PDTC (World J. Surg., 2007) je upoštevana tudi skupina bolnikov z Onkološkega inštituta Ljubljana, v katero je bilo vključenih 34 bolnikov s slabo diferenciranim rakom ščitnice. V tej skupini je bilo prikazano, da je mogoče pričakovati vsaj delen odgo-

vor na zdravljenje, če uporabljamo multimodalni pristop k zdravljenju in kombinirane sheme sistemskega zdravljenja.

V velikih serijah bolnikov s PDTC je preživetje bolnikov boljše kot pri ATC, kjer je preživetje kljub kombiniranemu zdravljenju kratko in redko presega 6 mesecev. Pri PDTC lahko pričakujemo preživetje od 30 do 60 mesecev.

Kako heterogena je skupina slabo diferenciranih rakov ščitnice in kako zapleteni sta klinična slika in diagnostika, nam pokažejo tudi naši primeri. PDTC ogroža ljudi širokega razpona starosti. Tireologi in drugi raziskovalci po vsem svetu skušajo odkriti, kako pri tumorjih PDTC in ATC učinkovito ustaviti agresivnost v rasti. Molekularna biologija in genetika bosta verjetno prinesli bistven napredek in vplivali, da bo obravnava bolj individualna (13, 17).

Primeri

Prva bolnica

46-letna bolnica je zbolela leta 1988. Občutila je tiščanje v vratu, težko je požirala. Že pred sprejemom v našo bolnišnico je imela 20 let povečano ščitnico, vendar ji ni delala težav.

Aspiracijska tankoigelná biopsija je pokazala nekaj atipij, ponovljena aspiracijska biopsija brez ultrazvočnega vodenja pa celo nesumljiv izvid strume nodoze. Glede na klinično sliko je bila bolnica novembra 1988 operirana na Onkološkem inštitutu. Pri operaciji smo ugotovili preraščajočo maligno tvorbo v desnem režnju ščitnice in v istmusu. Tumor se je širil vzdolž obsapnične kotanje in desne vene jugularis interne navzdol za sternoklavikularni sklep, ter na desni strani tudi navzgor proti hiodni kosti. Tumor je bil v celoti odstranjen, odstranjen na sta bila tudi del kratke vratne miškulature in medialni del levega režnja. Histološki izvid je pokazal slabo diferencirani, inzularni rak ščitnice z angioinvazijo.

Bolnica je bila po operaciji zdravljena z ablativnim odmerkom radiojoda. Pri testu z radijodom sta se pokazali 2 mesti manjšega kopičenja na vratu. Uporabili smo tudi zunanje perkutano obsevanje: 2400 cGy (12 x 200 cGy). Bolnica je dobila supresivni odmerek tiroksina.

Leta 1993 se je pojavili nevrološki bolezenski znaki, in sicer manjša pareza leve zgornje okončine. Preiskave so desno temporoparietalno v osrednjem živčevju pokazale tumor, zato je bila bolnica operirana. Histološki izvid odstranjene tumorja je kazal, da je šlo za zasevek ščitničnega raka v možganovini. Bolnica je nato še večkrat dobila radiojodno zdravljenje in je bila razen ob zdravljenju z radiojodom v vmesnih daljših intervalih brez simptomov. Nevrološki znaki so skoraj izginili.

17 let po prvem zdravljenju so se pojavili očitni zasevki pljuč, mediastinuma in plevre ter kostni zasevki v hrbtenici in medenici. Bolnica je v tem času dobivala kemoterapijo, 7 krogov doksorubicina (na 3 tedne), 30 mg v počasni infuziji. Del medenice in sakroiliakalna sklepa smo ji obsevali s paliativnim perkutanim obsevanjem. Za približno 2 leti je bila dosežena stagnacija.

Septembra 2007 se je spet pojavila težava z dihanjem, znova je dobila nevrološke znake rahle pareze. Dobivala je kombinirano kemoterapijo – doksorubicin in vinblastin v majhnih

odmerkih in dolgi infuziji brez večjega učinka. Pregled z MR je pokazal tumorski proces vratnega dela hrbtenjače. Bolnica je med napredovanjem bolezni umrla januarja 2008, 219 mesecev po začetku zdravljenja.

Druga bolnica

67-letna bolnica je bila decembra 2001 premeščena na Onkološki inštitut zaradi zelo poslabšanja dalj časa trajajoče golše na vratu. V ustanovi, kjer se je bolnica začela zdraviti zaradi hitro povečane ščitnice v istmičnem delu, so posumili, da gre za akutno gnojno vnetje, še zlasti ker so pri aspiracijski biopsiji dobili vzorec z obilico makrofagov in krvi. Po punkciji je nastala v predelu ščitnice in mehkih delov na vratu manjša krvavitev, ki je še dodatno motila klinično sliko. Bolnica je dobivala antibiotik in analgetik, vendar se je stanje hitro slabšalo, predvsem zaradi bolečin in kompresijskih znakov.

Ob sprejemu na naš kirurški oddelek smo bolnici znova naredili preiskavo z ultrazvokom in tudi aspiracijsko biopsijo, vodenjo z ultrazvokom. Rezultat aspiracijske biopsije infiltrata v istmus ščitnice je pokazal citološko sliko anaplastičnega raka ščitnice. Bolnica je začela s perkutanim obsevanjem vratu in mediastinuma, med obsevanjem je dobivala kemoterapijo: vinblastin v dolgi infuziji in doksorubicin, 10 mg na m² telesne površine. Prišlo je do zelo dobrega regresa tumorja, tumor se je po predoperativnem obsevanju (3700 cGy) zmanjšal za 50 %.

Bolnica je bila operirana. Narejena je bila totalna tiroidektomija, zaradi prirastlin in vraščanja tumorja v mišice z obsežno resekcijo kratke vratne miškulature na vratu. Histološki izvid je pokazal obsežen, popolnoma nekrotičen tumor v desnem režnju ščitnice in manjši ostanek še diferenciranega papilarnega raka ščitnice ob istmusu.

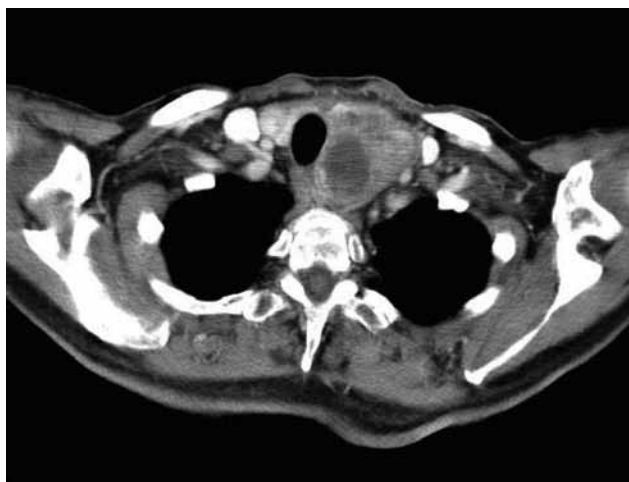
Sledila sta pooperativno obsevanje do 5040 cGy in radioaktivna ablacija. Ob sledenju nismo odkrili oddaljenih zasevkov in lokalne ponovitve bolezni. Od začetka zdravljenja je minilo 122 mesecev.

Glede na potek bolezni menimo, da je šlo za slabo diferencirani rak ščitnice z manjšo anaplastično komponento. Kombinirano zdravljenje je bilo dovolj učinkovito, da je prišlo do popolne nekroze tumorja.

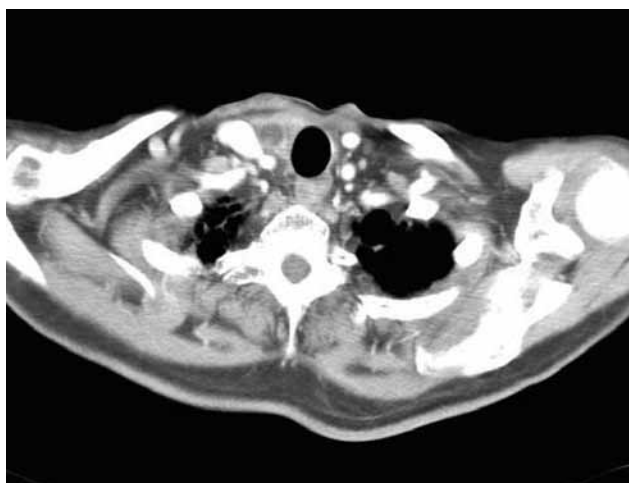
Tretji bolnik

76-letni bolnik, diabetik na peroralnem zdravljenju, hipertoničnik, je bil sprejet po 1 mesecu hitrega večanja ščitnice. V ustanovi, kjer je bil sprejet, je bil tudi operiran. Ker je operater ocenil, da se proces kirurško ne da odstraniti, so ga napotili na Onkološki inštitut.

Aspiracijska biopsija pri nas je pokazala slabo diferencirani papilarni rak ščitnice v levem režnju. Bolniku smo obsevali vrat in mediastinum, ob obsevanju je dobival tudi kemoterapijo – vinblastin v dolgih infuzijah in doksorubicin 20 mg v infuziji enkrat na teden. Tumor v predelu levega režnja ščitnice se je zmanjšal za manj kot 50 %. Po predoperativnem obsevanju do 3600 cGy je bil bolnik operiran. Tumor je bil odstranjen v celoti, z varnostnim robom proti desnemu režnju. Zaradi hudih poobsevalnih sprememb je ostal večji del desnega režnja ščitnice *in situ* (sliki 1, 2).



Slika 1: CT slika vratu tretjega bolnika. Bolnik je v tem obdobju boleznini končal predoperativno obsevanje ob konkomitantni KT-4 kroge v tedenskih odmerkih. (Vinblastin 2mg v 24 urni infuziji, doksorubicin 20 mg v bolus injekciji).



Slika 2: Stanje po kirurški odstranitvi tumorja levo na vratu.

Histološki izvid je pokazal slabo diferenciran rak ščitnice, z invazijo v žile in sarkomatoidno komponento. Bolnik je dobil pooperativno radiojodno ablacijo in je bil ob sočasni kemoterapiji obsevan do skupnega odmerka 5040 cGy.

Pri bolniku smo po 17 mesecih našli oddaljen zasevek v sfenoidalni kosti desno. Po perkutanem obsevanju in kemoterapiji so nevrološke težave (diplopija in glavobol) izzvenele, opazili pa smo napredovanje diskretnih pljučnih zasevkov. Kemoterapija zaradi poslabšanega ledvičnega delovanja ni bila mogoča. Po 29 mesecih od začetnega zdravljenja je prišlo do izrazitega napredovanja pljučnih zasevkov. Bolniku smo paliativno obsevali del pljuč. Bolnik je po 30 mesecih še v dobri splošni kondiciji, samostojen, brez hudih bolečin.

Novejše sistemsko zdravljenje je v nekaterih primerih usmerjeno v učinkovitejšo biološko zdravljenje in kombinacijo z drugimi modalitetami zdravljenja. O sodobnem sistemskem

zdravljenju sta osnove napisala člana ščitničnega konzilija prof. dr. Branko Zakotnik, dr. med., specialist onkolog, in dr. Cvetka Grašič - Kuhar, dr. med., specialistka onkologinja.

ZDRAVLJENJE RAKA ŠČITNICE S KEMOTERAPIJO IN TARČNIMI ZDRAVILI

Sistemsko zdravljenje prihaja v poštev pri razsejanem diferenciranem raku ščitnice, ki je postal rezistenten na zdravljenje z radiojodom (25–50 %), ter pri medularnem in anaplastičnem raku ščitnice. Srednje preživetje pri razsejanem diferenciranem raku ščitnice je okrog 3 leta, pri anaplastičnem okoli 6 mesecev, pri medularnem je 5-letno preživetje okoli 40-odstotno in 10-letno pa 30-odstotno (21, 22).

Na jod rezistentni razsejani diferencirani rak ščitnice opredelimo z radioaktivnim jodom (RaJ) in preiskavami PET. Lezije, ki ne kopičijo RaJ, imajo navadno močan metabolizem glukoze in močno kopičijo na PET-u. Velja tudi obratno.

Pri raku ščitnice obstaja nekaj močno prevalentnih genetskih sprememb, ki sprožijo nastanek raka (tabela 1) (22, 23). Poleg tega je pri tem raku zvišan VEGF (vascular endothelial growth factor – žilni endotelni rastni faktor), ki korelira s stadijem bolezni (22, 23).

Tabela 1. Podtipi raka ščitnice in pogostost genetskih okvar.

Tip tumorja	Tip mutacije	Prevalenca
Papilarni karcinom	BRAF	45 %
	RET/PTC	20 %
	RAS	10 %
Folikularni karcinom	RAS	45 %
	PAX8-PPAR γ	35 %
	PIK3CA	< 10 %
	PTEN	< 10 %
Medularni karcinom	družinske oblike RET	> 95 %
	sporadični RET	50 %
Slabo diferencirani karcinomi	RAS	35 %
	BRAF	15 %
	TP53	20 %
	ekspresija EGFR	povečana
	metilacija genov	povečana
Anaplastični karcinomi	TP53	70 %
	β -katenin	65 %
	RAS	55 %
	BRAF	20 %
	ekspresija EGFR	povečana
	metilacija genov	povečana

Pri bolnikih z razsejanim rakom ščitnice, pri katerih nismo uspešni s kirurgijo, obsevanjem, terapijo z radiojodom in hormonsko terapijo, je indicirana kemoterapija. Zavedati se moramo, da je uspeh slab; edino zdravilo, ki je pokazalo nekaj učinka, je doksorubicin, s katerim dosežemo delni odgovor pri 10 do 37 % bolnikov. Ravno zaradi neučinkovitosti citostatikov pri tej bolezni in zaradi ugotovljenih molekularnih tarč teče vrsta kliničnih raziskav z zaviralci tirozin kinaz različnih receptor-

jev (tabela 2), inhibitorji antiangiogeneze (talidomid, lenalidomid, kombrestatin A4 fosfat) in drugimi (zaviralci HDAC).

Največ izkušenj z novimi zdravili, ki pa so večinoma iz kliničnih raziskav faze II, je z zaviralci tirozin kinaz, ki povzročajo dolgotrajno stabilizacijo bolezni (pri 70 do 90 % bolnikov traja več kot 1 leto), v 7 do 23 % pa delni odgovor (22, 24, 25). Nobeno od teh zdravil še ni registrirano, zato je priporočljivo, da se bolniki z refraktarnim rakom ščitnice vključujejo v klinične raziskave (večina raziskav je v fazi II; faza III poteka pri aksitinibu za medularni rak ščitnice). Še največ podatkov o učinkovitosti in varnosti je za zaviralce tirozinskih kinaz (npr. sorafenib (22, 24) in sunitinib 25)). Neželeni učinki zdravljenja s sorafenibom in sunitinibom so arterijska hipertenzija, arterijske tromboze, krvavitve, proteinurija (samo sunitinib), perforacija črevesja, slabo celjenje ran, splošno slabo počutje, driska, krvavitve pod nohti, kožne spremembe, sindrom roka – noga (boleče eritematozne edematozne dlani in podplati), mielosupresija, depigmentacija las in periorbitalni edemi (sunitinib), eritem obraza, možna alopecija (sorafenib), hipotirodizem (po sunitinibu do 85 %, po sorafenibu 18 %; incidenca narašča s trajanjem zdravljenja).

Tabela 2. Inhibitorji tirozin kinaz (TKI) in njihove tarče pri raku ščitnice.

Ime TKI	Tarča	VEGFR	BRAF	RET	Ostalo
Sorafenib (Nexavar®)		+	+	+	FLT-3, c-KIT, PDGFR
Imatinib (Glivec®)					BCR-ABL, c-KIT, PDGFR
Sunitinib (Sutent®)		+		+	FLT-3, c-KIT, PDGFR
Vandetanib (Zactima®)		+		+	EGFR
Aksitinib		+			PDGFR, c-KIT
Motesanib (AMG 706)		+		+	c-KIT, PDGFR

Na področje zdravljenja refraktarnega razsejanega raka ščitnice prihaja novo upanje z novimi molekularnimi dognanji in razvojem tarčnih zdravil. Nobeno od teh zdravil za to indikacijo še ni registrirano, največ pa obetajo inhibitorji tirozin kinaz.

Viri

- Rosai J, MD. Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma, Introduction to Issue, Its landmarks and Clinical Impact. Endocrine Pathology 2004; Vol. 15, No. 4. 293–296.
- Sakamoto A, Kasai N, Sugano H. Poorly differentiated carcinoma of the Thyroid. A clinicopathologic entity for the high-risk group of papillary and follicular carcinomas. Cancer 1983; 52: 1849–1855.
- Carcangiu ML, MD, Zampi G, MD. Poorly differentiated («insular») thyroid carcinoma. The American Journal of surgical Pathology 1984; Vol 8, No 9..
- Justin EP. A Distinct Thyroid carcinoma with Associated Iodine. 131 Localisation. The Journal of Nuclear Medicine 1991; Vol 32, No 7.
- Patel KN, MD, Shaha AR, MD. Poorly Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer. Cancer Control 2006; 13(2): 119–128.
- Ensinger C, Prommegger R, et al. Her2/NEU Expression in Poorly differentiated and Anaplastic thyroid Carcinomas. Anticancer Research 2003; 23: 2349–2354.
- Nikiforova MN, Kimura ET, et al. BRAF Mutation in Thyroid Tumors Are Restricted to Papillary Carcinomas and Anaplastic or poorly Differentiated Carcinomas Arising from Papillary Carcinomas. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 88 (11): 5399–5404.
- Nikiforov Y, MD, PhD. Genetic Alterations Involved in the Transition from Well-Differentiated to Poorly Differentiated and Anaplastic Thyroid Carcinomas. Endocrine Pathology 2004, vol 15, no 4, 319–328..
- Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. Endocrine – Related Cancer 2005; 12: 245–262.
- Xing M, Westra W, et al. BRAF Mutation Predicts a Poorer clinical Prognosis for Papillary thyroid Cancer; Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 90 (12): 6373.
- Volante M, Landolfi S, et al. Poorly differentiated Carcinomas of the Thyroid with Trabecular, Insular, and Solid Patterns, Cancer, March 1, 2004, Vol 100, No 5.
- Sobrinho-Simoes M, MD, PhD, Sambade C, MD, PhD, et al. Poorly Differentiated Carcinoma of the Thyroid Gland. International Journal of surgical Pathology 2002; 10 (2): 123–131.
- Pohl F, Grosse J, et al. Change of apoptosis, p53, and bcl-2 by irradiation in poorly differentiated thyroid carcinoma cell lines: a prognostic marker for the prospect of therapeutic success?. Thyroid 2010; 20 (2) : 159–66.
- Nikiforov Y, MD, PhD, Erickson L, MD, et al. Solid Variant of Papillary Thyroid carcinoma. American Journal of Surgical Pathology 2001; 25 (2): 1478–1484.
- Volante M, MD, Collini P, MD, et al. Poorly differentiated thyroid Carcinoma: The Turin proposal for the Use of Uniform Diagnostic Criteria and an Algorithmic Diagnostic Approach. Am J Surg Pathol 2007; Vol 31, No 8.
- Sanders EM Jr, Li Volsi AV, et al. Evidence – based review of poorly differentiated thyroid cancer, World J Surg 2007; 31: 934–945.
- Auersperg M, Us - Krašovec M, et al. Results of combined modality treatment in poorly differentiated end anaplastic thyroid carcinoma. Wiener klinische Wochenschrift 1990; Jg102, Heft 9.
- Hitzik D, MD, Carlson LD, MD, et al. Poorly Differentiated Thyroid Carcinomas Defined on Basis of Mitosis and Necrosis. Cance 2006; Vol.106, No 6: 1286–1295..
- Sakamoto A. Definition of Poorly Differentiated Carcinoma of the Thyroid: The Japanese Experience. Endocrine Pathology 2004; Vol. 15, No 4: 307–312..
- Luna-Ortiz K, Hurtado-Lopez LM, et al. Clinical course of insular thyroid carcinoma. Med Sci Monit 2004; 10 (3); 108–111.
- Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, et al. Prognostic factors for thyroid carcinoma: A population-based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program 1973–1991. Cancer 1997; 79: 564–573.
- Higgins MJ, Forastiere A and Marur S. New directions in the systemic treatment of metastatic thyroid cancer. Oncology 2009; 23 (9): 768–76.
- Brose M. Evolving research in the treatment of patients with advanced/metastatic thyroid cancer. CME Medscape October 2008.
- Woyach JA and Shah MH. New therapeutic advances in the management of progressive thyroid cancer. Endocrine-Related Cancer 2009; 16: 715–31.
- Brown RL and Cohen EEW. Novel approaches in the treatment of thyroid cancer. Update on Cancer Therapeutics 2008; 3 (I-II): 1–11.